

# Przydatność badania stężenia mleczanów we krwi obwodowej i płynach z jam ciała małych zwierząt

Magdalena Kalwas, Anna Winnicka, Andrzej Degórski

z Zakładu Patofizjologii Zwierząt Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Wiedza na temat wytwarzania, przemian i wydalania mleczanów leży u podstaw zrozumienia wielu procesów chorobowych, przebiegających ze wzrostem stężenia mleczanów we krwi (hiperlaktacjemią) i kwasicy mleczanową. Dostępne na rynku urządzenia do diagnostyki laboratoryjnej, w tym proste w użyciu analizatory przenośne (point of care analyzers), umożliwiają szybkie oznaczenie stężenia mleczanów we krwi obwodowej pacjentów. Wynik tego badania może być dobrym czynnikiem prognostycznym przeżywalności psów z rozszerzeniem i skrętem żołądka (1), babeszjozą (2,

3) czy idiopatyczną niedokrwistością hemolityczną tła immunologicznego – IMHA (4), znajdujących się w stanach krytycznych (5) i po urazach (6). Udowodniono również jego przydatność w rozpoznawaniu wysięku septycznego i o charakterze nowotworowym do jamy brzusznej (7, 8, 9), obecności płynu w worku osierdziowym (10) i zatoru aorty u psów i kotów (11). Ponadto, parametr ten z powodzeniem stosowany jest do określania stopnia uogólnionej hipoperfuzji we wstrząsie hipowolemicznym, a zarówno w medycynie, jak i w weterynarii jego wartość poniżej 2 mmol/l przyjmowana jest jako jeden z celów resuscytacji

krążeniowo-oddechowej (12, 13). W artykule zostanie dokonany przegląd publikacji weryfikujących dotychczas przyjęte i proponujących nowe sposoby wykorzystania oceny stężenia mleczanów w diagnostyce weterynaryjnej.

## Dwie twarze kwasu mlekowego

Spośród dwóch izomerów przestrzennych kwasu mlekowego, form L i D, z punktu widzenia lekarza małych zwierząt, przydatne jest oznaczenie stężenia L-mleczanu we krwi i to w odniesieniu do tego związku używa się określeń: hiperlaktacjemia i kwasica mleczanowa. Obydwa izomery powstają z pirogronianu w wyniku beztlenowego metabolizmu glukozy, przy udziale specyficznej dehydrogenazy mleczanowej: dehydrogenazy L-mleczanowej (L-LDH) dla kwasu L-mlekowego oraz dehydrogenazy D-mleczanowej (D-LDH) dla kwasu D-mlekowego. W komórkach ssaków nie występuje dehydrogenaza D-mleczanowa, a zatem kwas D-mlekowy może u nich pochodzić albo z przemian metylogliksalu, albo może być dostarczany spoza organizmu. Najczęściej kwas D-mlekowy

## Use of lactate measurement in blood and cavity effusions in small animals

Kalwas M., Winnicka A., Degórski A., Division of Animal Pathophysiology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this paper was to present current knowledge on the usage of lactate measurement as an indicative value in veterinary diagnostics. Understanding of lactate metabolism is necessary for comprehensive clinical treatment of various diseases associated with hyperlactatemia and lactic acidosis. Availability of lactate measurement methods, including point-of-care analyzers gives an opportunity for quick assessment of lactate blood level that has proved to be a good prognostic for survival in gastric dilation-volvulus, babesiosis, idiopathic immune-mediated hemolytic anemia, critical illness and serious injury in dogs. Moreover it has been used as a diagnostic test in septic abdominal effusions, neoplastic abdominal effusions, pericardial effusion and arterial thromboembolism in cats and dogs. Additionally, it is a well-known parameter reflecting the severity of systemic hypoperfusion in hypovolemic shock as well as a target end point of resuscitation in both veterinary and human patients. All these clinically verified information make blood lactate monitoring worth considering as a standard procedure in many dogs presented to the emergency service. This article presents review of the literature and current indications for lactate level measuring in small animals and humans.

**Keywords:** lactate, monitoring, diagnostic significance, prognostic value, dogs, cats.

powstaje w wyniku fermentacji przeprowadzanej przez bakterie jelitowe, dzięki obecnej w ich komórkach dehydrogenazy D-mleczanowej (D-LDH; 14).

Cząsteczki kwasu mlekowego w fizjologicznym pH krwi (7,35–7,45) dysocjują do zasad anionowych (mleczanów) i protonów ( $H^+$ ), stąd, opisując procesy fizjologiczne i patofizjologiczne terminy: „kwas mlekowy” i „mleczany” stosuje się zamiennie.

U klinicznie zdrowych, dorosłych psów w spoczynku stężenia mleczanów we krwi mięśni się w zakresie 0,3–2,5 mmol/l (15). Pang i wsp. (16) zaproponowali, aby za górną granicę normy przyjąć 3,5 mmol/l. Spośród nielicznych publikacji dotyczących stężenia mleczanów we krwi kotów warto zwrócić uwagę na prace Christophe-ra i wsp. (17) oraz Randa i wsp. (18). Sugerowane przez nich wartości referencyjne dla tego gatunku wynoszą odpowiednio: 0,6–2,6 oraz 0,3–1,69 mmol/l. W praktyce klinicznej za wartości progowe przyjmuje się obecnie 2,5 mmol/l u psów i 1,4 mmol/l u kotów (13).

Hiperlaktacystemia to zazwyczaj nieznaczne lub do średniego stopnia wzrost stężenia mleczanów we krwi (od 2,5 do 5 mmol/l), bez współistniejącej kwasicy metabolicznej.

Utrzymujące się znaczne podwyższenie stężenia mleczanów (powyżej 5 mmol/l) z towarzyszącą kwasicą metaboliczną (pH <7,35) nazywane jest kwasicą mleczanową. Dotyczy ona przede wszystkim izomeru L-kwasu mlekowego i, oprócz kwasicy ketonowej oraz mocznicowej, jest najczęściej występującą kwasicą metaboliczną u małych zwierząt (13, 16).

Kwasica mleczanowa spowodowana wzrostem stężenia D-mleczanów jest zaburzeniem dość skromnie udokumentowanym, zarówno w medycynie, jak i w weterynarii. Opisywane przypadki najczęściej dotyczą ludzi z zespołem krótkiej pętli jelitowej (po resekcji jelita cienkiego) i przeżuwaczy. Za predysponujące do wystąpienia kwasicy D-mleczanowej u ludzi uznaje się wszystkie te czynniki, które prowadzą do zaburzeń, takich jak: nadmiar cukrów w diecie, ograniczenie powierzchni absorpcyjnej jelita cienkiego powodujące ich upośledzone wchłanianie oraz gromadzenie się w jelicie grubym, zaburzenia motoryki jelita grubego, sprzyjające fermentacji bakteryjnej, wzmożony wzrost bakterii Gram-dodatnich (przede wszystkim *Lactobacillus acidophilus*), a także zaburzenia metabolizmu D-mleczanów. U ludzi z kwasicą D-mleczanową w badaniu neurologicznym niejednokrotnie stwierdza się objawy przypominające typowe oznaki zatrucia alkoholowego, takie jak: dezorientacja, ataksja mózdkowa, zaburzenia mowy i zaniki pamięci (17, 18, 19, 20, 21). U cieląt są to przede wszystkim: niezborność ruchowa, senność z możliwością wystąpienia śpiączki, zaburzenia w orientacji przestrzennej, niemożność utrzymania pozycji stojącej i brak odruchów podczas badania nerwów czaszkowych (22, 23, 24). Zello i wsp. (25) wykazali, że u tych zwierząt D-mleczan szybko penetruje do płynu mózgowo-rdzeniowego, osiągając w nim stężenia podobne jak w surowicy.

Inna przyczyna hiperlaktacystemii to zatrucie glikolem propylenowym, opisane, m.in. u ludzi, koni i kotów (26, 27, 28, 29, 30, 31). Związek ten stosowany jest jako substancja pomocnicza, np. w preparatach leczniczych zawierających diazepam, środek z grupy benzodiazepin często stosowany lek o działaniu przeciwdrgawkowym, miorelaksacyjnym i uspokajającym. Warto więc pamiętać o jego potencjalnym działaniu ubocznym, prowadzącym do podwyższenia stężenia mleczanów we krwi. Burkitt i wsp. (32) udokumentowali znaczne podwyższenie poziomu D-mleczanów we krwi u psów w pierwszej i czwartej godzinie po doustnym podaniu zawiesiny węgla

aktywnego. Prawdopodobnie hiperlaktacystemia u tych zwierząt związana była z obecnością w preparacie glikolu propylenowego i glicerolu. U kotów znane są też przypadki kwasicy D-mleczanowej w przebiegu kwasicy ketonowej oraz towarzyszące rozrostowi flory bakteryjnej jelit jako komplikacji zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (14, 32).

## Synteza mleczanów

W wyniku glikolizy zachodzącej w cytoplazmie (przede wszystkim komórek mózgu, serca i mięśni szkieletowych) powstaje kwas pirogronowy. W toku tej reakcji  $NAD^+$  ulega redukcji do NADH, czemu towarzyszy synteza 2 moli ATP. W warunkach tlenowych pirogronian przechodzi następnie do mitochondrium, gdzie fosforylacja oksydacyjna i cykl Krebsa umożliwiają wytworzenie kolejnych 36 moli ATP oraz przekształcenie NADH do  $NAD^+$ . Jest to zatem proces wysoce korzystny pod względem energetycznym. Jeżeli jednak komórki nie mogą mieć zapewnionej właściwej podaży tlenu (np. w stanach hipoperfuzji) bądź są pozbawione mitochondriów (tak jak erytrocyty), ich jedynym źródłem energii pozostaje proces glikolizy beztlenowej. Gromadzący się kwas pirogronowy przy udziale dehydrogenazy mleczanowej (LDH) zostaje wtedy przekształcony do kwasu mlekowego, który przy fizjologicznym pH krwi dysocjuje do zasady anionowej (mleczanu) i protonu ( $H^+$ ). Prawidłowe stężenie jonów wodorowęglanowych, wchodzących w skład głównego układu buforowego organizmu (wodorowęglanykwas węglowy), gwarantuje, że nie dochodzi do kumulacji jonów wodorowych. Jeżeli jednak ulegną one wyczerpaniu i/lub kwas mlekowy produkowany jest w nadmiarze oraz występują zaburzenia jego przemiany bądź wydalania, gromadzące się jony wodorowe powodują obniżenie pH i rozwój kwasicy mleczanowej. Po przywróceniu warunków tlenowych (płynoterapia w stanach hipoperfuzji) mleczany i jony  $H^+$  są metabolizowane do glukozy lub utleniane do  $H_2O$  i  $CO_2$  (33, 34, 35).

## Udział mleczanów w procesach metabolicznych i ich wydalanie

Niewielkie ilości mleczanów powstające fizjologicznie w zdrowym organizmie usuwane są przez wątrobę i nerki, które metabolizują odpowiednio 60–70 i 20–30% jego ilości. Większość pirogronianu powstałego w wyniku przemian mleczanów wchodzi w cykl Krebsa bądź wykorzystywana jest w procesie glukoneogenezy w cyklu Cori (16, 34, 35). Klirens mleczanów może być utrzymany, pomimo przewlekłej choroby wątroby, takiej jak marskość.

Niemniej ostra niewydolność wątroby prowadzi do łagodnego, zaś eksperymentalne usunięcie wątroby do znacznego podwyższenia stężenia mleczanów we krwi. Obniżenie pH w wątrobie zmniejsza wątrobowy klirens mleczanów (co prawdopodobnie wynika ze spowolnienia glukoneogenezy przy pH <7,10 oraz wzmożenia produkcji kwasu mlekowego przez hepatocyty), a zwiększa klirens nerkowy. Prawidłowo mleczały podlegają filtracji w kłębuszkach i reabsorpcji w kanalikach bliższych, co powoduje, że prawidłowo wraz z moczem traconych jest mniej niż 2% ich wyprodukowanej ilości (35, 36, 37, 38, 39, 40). W jednym z badań zaobserwowano, że u szczura wraz z obniżeniem pH krwi wzrastał klirens nerkowy mleczału: przy pH równym 7,45 wynosił on 16%, zaś w pH 6,75 – 44% (41). Możliwości usuwania mleczanów przez wątrobę i nerki mogą wzrastać pod warunkiem, że utrzymana zostanie właściwa podaż tlenu do obu narządów. Ponadto w przypadku łagodnego wzrostu stężenia mleczanów we krwi mięśnie szkieletowe również są w stanie zwiększyć ich wykorzystanie dzięki procesowi oksydacji. Kompensacja organizmu zachodzi jednak tylko w warunkach tlenowych, a jeżeli wytwarzanie mleczanów przekroczy możliwości ich zużycia, dochodzi do ich postępującego wzrostu stężenia we krwi. Przy zmniejszeniu perfuzji wątroby o 70 i nerek o 90%, narządy te nie tylko przestają usuwać mleczały, ale zaczynają je same produkować (14, 33).

### Przyczyny kwasicy mleczanowej u psów i kotów

Najczęstszą przyczyną kwasicy mleczanowej u małych zwierząt jest zmniejszona podaż tlenu do komórek. Bezwzględne lub względne niedotlenienie tkanek (hipoksja) może wynikać: po pierwsze z niedostatecznego ukrwienia (spowodowanego zmniejszeniem rzutu serca lub hipowolemią), po drugie z obniżenia zawartości tlenu we krwi tętniczej (niskie ciśnienie parcjalne tlenu we krwi, niedokrwistość, niezdolność hemoglobiny do wiązania się z tlenem) i po trzecie z upośledzenia pobierania tlenu przez komórki docelowe (np. przy obrzękach). Ponadto do deficytu tlenowego dochodzi również w stanach zwiększonego zużycia tlenu: u chartów angielskich po intensywnym treningu stężenie mleczanów we krwi może przejściowo wzrastać nawet do 30 mmol/l, a u psów z drgawkami może osiągać wartość rzędu 8 mmol/l, która jednak powraca do normy w ciągu 30 minut (13, 16, 34).

Kwasica mleczanowa wynikająca z niedotlenienia nazywana jest kwasica metaboliczną typu A (tab. 1). Kwasica metaboliczna typu B rozwija się przy właściwej

**Tabela 1.** Przyczyny kwasicy mleczanowej typu A najczęściej spotykane u małych zwierząt

Przyczyny kwasicy mleczanowej typu A	
Uogólniona hipoperfuzja	wstrząs hipowolemiczny wstrząs kardiogeny wstrząs septyczny
Miejscowa hipoperfuzja	zakrzepica aorty martwica żołądka w wyniku jego skrętu i przemieszczenia
Inne przyczyny obniżenia podaży tlenu	znaczna niedokrwistość (PVC<15%) znaczna hipoksemia (PaO <sub>2</sub> <40 mmHg) zatrucie tlenkiem węgla
Wzmoczona glikoliza	wysiłek fizyczny drżenia mięśniowe drgawki padaczkowe

**Tabela 2.** Przyczyny kwasicy mleczanowej typu B najczęściej spotykane u małych zwierząt

Przyczyny kwasicy mleczanowej typu B	
Zaburzenia nabyte	niewydolność wątroby niewydolność nerek niewyrównana cukrzyca choroba nowotworowa zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) posocznica niedobór tiaminy
Leki i toksyny	acetaminofen cyjanki epinefryna etanol glikol etylenowy glikol propylenowy halotan insulina ksylitol metanol morfina nitroprusydek prednizon salicylany sorbitol strychnina terbutalina
Dziedziczne defekty metabolizmu	niedobory enzymatyczne (u psów i kotów mają niewielkie znaczenie bądź są bez znaczenia) miopatia mitochondrialna
Inne	hipoglikemia zasadowica/hiperwentylacja kwasica D-mleczanowa

dostawie tlenu do tkanek, a powodować ją mogą:

1) zaburzenia nabyte, w przebiegu których zmienia się metabolizm lub zmniejsza się klirens mleczanów (kwasica mleczanowa typu B1);

2) leki i toksyny zaburzające proces fosforylacji oksydacyjnej (kwasica mleczanowa typu B2);

3) najrzadziej występujące zaburzenia mitochondrialne (kwasica mleczanowa typu B3) (tab. 2).

**Tabela 3.** Stężenie mleczanów we krwi w ocenie stopnia hipoperfuzji u psów

Stężenie mleczanów we krwi	Nasilenie hipoperfuzji
3–5 mmol/l	łagodne
5–7 mmol/l*	średnie
> 7 mmol/l*	ciężkie

\* przebiegające zwykle z obniżeniem pH krwi

Warto podkreślić że tak, jak przywrócenie prawidłowej perfuzji skutecznie zmniejsza rozwój kwasicy mleczanowej typu A, tak może ono nie mieć wpływu na postępującą kwasicę metaboliczną typu B (13, 16, 34). Kolejną przyczyną, aczkolwiek rzadko prowadzącą do kwasicy metabolicznej, jest zasadowica oraz katecholaminy, które stymulują proces przekształcania glukozy do mleczanu (34). U psów zaobserwowano także podwyższone stężenie mleczanów we krwi w przebiegu chłoniaka (42). Wartości te wzrastały dodatkowo po podaniu płynów infuzyjnych zawierających mleczan. Prawdopodobnie zjawisko to związane jest ze wzmożoną produkcją mleczanów i odmiennym metabolizmem węglowodanów przez komórki nowotworowe (43).

Kwasica metaboliczna typów A i B mogą występować równocześnie. Klasycznym przykładem takiej sytuacji jest posocznica (*sepsis*; 44).

### Hiperlaktacystemia w przebiegu wstrząsu

Wstrząs definiowany jest jako skrajne zaburzenie równowagi między dostawą a zużyciem tlenu i składników odżywczych przez komórki (45). W praktyce u małych zwierząt najczęściej spotyka się wstrząs hipowolemiczny, wynikający z utraty płynów (np. wymioty, biegunka, krwotoki), którego objawy we wczesnej fazie nieskompensowanych zaburzeń obejmują: blade błony śluzowe, wydłużony czas wypełnienia kapilar (powyżej 2 sekund), przyspieszenie oddechów i tętna, obniżenie temperatury ciała oraz pobudzenie lub otępienie. Wstrząs jest procesem dynamicznym, co oznacza, że w krótkim czasie może dojść do jego zaawansowania i pogorszenia się stanu zwierzęcia. Zagrożenie życia pacjenta we wstrząsie hipowolemicznym w dużej mierze związane jest z niedostatecznym wypełnieniem łożyska naczyniowego, niedokrwieniem i niedotlenieniem ważnych dla życia narządów.

Stężenie mleczanów we krwi odzwierciedla zaawansowanie kwasicy mleczanowej i jest bardzo dobrym wskaźnikiem niedotlenienia, wzrasta bowiem proporcjonalnie do hipoksji tkanek (tab. 3). Przy wartościach przekraczających 2,5 mmol/l u psów lub 1,4 mmol/l u kotów z objawami upośledzonego krążenia, zaleca się natychmiastowe leczenie przywracające prawidłowe ukrwienie tkanek. Najczęściej polega ona na podaniu płynów dożylnych,

których rodzaj, jak również ilość i szybkość podawania zależy od bezpośredniej przyczyny niedotlenienia. Pomiar stężenia mleczanów we krwi stanowi dobry sposób oceny skuteczności płynoterapii w przywracaniu właściwej perfuzji tkanek (13).

Kwasica mleczanowa wynikająca ze wstrząsu hipowolemicznego wcześniej wykryta i odpowiednio leczona jest odwracalna. Natomiast jeżeli jej przyczyną jest wstrząs kardiogeny, może ona utrzymywać się aż do czasu przywrócenia prawidłowego rzutu serca. U pacjentów we wstrząsie septycznym poziom mleczanów bywa często niższy niż u osobników we wstrząsie hipowolemicznym, pomimo iż ich produkcja jest równie wysoka. Spowodowane jest to lepszym ukrwieniem wątroby w początkowej fazie wstrząsu septycznego, a zatem możliwością szybszego usuwania mleczanów. Niemniej przy znacznej niewydolności tego narządu, do czego często dochodzi w zaawansowanej posocznicy, wątroba z najważniejszego narządu metabolizującego mleczan staje się ich bezpośrednim producentem. Obecnie uważa się, iż hiperlaktacystemia w przebiegu wstrząsu septycznego może być wynikiem zarówno zmniejszenia dostawy tlenu do tkanek, jak i nasilonego metabolizmu w wyniku zapalenia, zmian w funkcjonowaniu mitochondriów oraz układów enzymatycznych uczestniczących w procesie glikolizy, a także upośledzonego klirensu mleczanów (16, 34, 44). Niezbędne są dalsze badania, aby dokładnie poznać patofizjologię tego zjawiska u małych zwierząt.

### Metody oznaczenia stężenia mleczanów

Dotychczas pomiar stężenia mleczanów we krwi przeprowadzano najczęściej w analizatorach biochemicznych i gazometrycznych. Obecnie dostępne są również przenośne analizatory kwasu mlekowego, które umożliwiają wykonanie oznaczeń w kropli krwi przy użyciu biosensorycznych pasków testowych. Acierno i wsp. (46) porównali zgodność wyników stężenia mleczanów we krwi kotów uzyskanych za pomocą czterech różnych analizatorów przenośnych, z wynikami otrzymanymi w badaniu stacjonarnym analizatorem laboratoryjnym (Stat Profile Critical Care Express). Za najdokładniejszy analizator przenośny do pomiaru mleczanów uznał on iSTAT oraz kolejno: Lactate Pro i Lactate Scout,

natomiast najmniej dokładnym okazał się Accutrend. Z kolei Tas i wsp. (47) potwierdzili wysoką korelację stężenia mleczanów we krwi psów oznaczanego tradycyjną metodą laboratoryjną (Roche/Hitachi) i przenośnym analizatorem Lactate Pro. Prostota wykonania i szybkość pomiaru stężenia mleczanów we krwi za pomocą przenośnych analizatorów stanowią o dużej przydatności tych urządzeń w praktyce lekarsko-weterynaryjnej.

### Czynniki wpływające na wynik oznaczenia stężenia mleczanów we krwi

Podczas pomiaru stężenia mleczanów we krwi należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak: sposób pobrania, czas przechowywania próbki oraz wiek pacjenta. Nadmierna aktywność zwierzęcia, długotrwały ucisk na naczynie, jak i stres związany z pobraniem krwi mogą zawyżać wynik badania (16). W jednym z eksperymentów wykazano 10-krotny wzrost stężenia mleczanów u zdrowych kotów poddanych bodźcowi stresogennemu, jakim była kąpiel (27). Wynik stężenia mleczanów w próbce krwi pobranej z wenflonu, z uwagi na możliwość zaaspirowania pozostałości płynów podawanych w infuzji, może być fałszywie niski lub fałszywie wysoki. Obecność skrzepu w próbce może wręcz uniemożliwić oznaczenie (16, 34). Czas przechowywania próbki jest istotny, ponieważ po pobraniu krwi erytrocyty nie przestają produkować mleczanów. Ich stężenie może zwiększyć się nawet o 20% podczas każdej godziny przechowywania w temperaturze 25°C. Biorąc pod uwagę stosunkowo wąski zakres wartości referencyjnych, taka zmiana może mieć wpływ na interpretację wyniku i być istotna z klinicznego punktu widzenia. Dlatego też zaleca się wykonanie oznaczenia natychmiast po pobraniu materiału – do 5 minut (16, 26). U psów obserwuje się również różnice w stężeniach mleczanów we krwi w zależności od wieku. McMichael i wsp. (48), mierząc stężenie mleczanów we krwi zdrowych szczeniąt mieszańców w wieku od 4 do 80 dnia życia oraz u psów dorosłych, odnotowali najwyższe wartości u osobników 4-dniowych (3,83 ± 1,38 mmol/l). Stężenie mleczanów obniżało się wraz z wiekiem, aby w 70 dniu życia zrównać się z wartościami obserwowanymi u dorosłych psów (1,80 ± 0,84 mmol/l). Natomiast Hughes i wsp. (15) oznaczyli u 60 zdrowych psów stężenia mleczanów we krwi pobranej z żyły odpromieniowej, żyły szyjnej zewnętrznej i tętnicy udowej. Chociaż dowiedziono istnienia nieznacznych różnic, to ich znaczenie kliniczne jest niewielkie. Nie ma więc powodu, dla którego należałoby uznać wyższość próbek krwi tętniczej nad żylną (15, 16). Wyniki oznaczenia stężenia mleczanów we krwi mogą zawyżać leki

wymienione w tabeli 2. Boysen i wsp. (49) wykazali, że u zdrowych psów, otrzymujących co 24 godziny prednizon, zarówno w niskiej (1 mg/kg m.c.), jak i wysokiej (4 mg/kg m.c.) dawce *per os* przez 2 tygodnie obserwuje się istotny statystycznie wzrost stężenia mleczanów we krwi.

### Wartość prognostyczna stężenia mleczanów we krwi małych zwierząt

Większość publikacji na temat wartości prognostycznej stężenia mleczanów we krwi dotyczy psów. De Papp i wsp. (1), badając psy ze skrętem żołądka wykazali, że przeżywalność u psów, u których stężenie mleczanów we krwi było niższe niż 6 mmol/l wynosiła 99%, zaś w grupie, w której przekraczało 6 mmol/l, przeżywalność obniżała się do 58%. Autorka podkreśliła, że niskie stężenie mleczanów we krwi jest lepszym czynnikiem prognostycznym przeżywalności niż ich wysoka koncentracja traktowana jako wskaźnik śmiertelności. Ponadto wykazała znaczną różnicę w stężeniu mleczanów we krwi pomiędzy grupą psów z martwicą ściany żołądka (6,6 mmol/l) a grupą, w której do martwicy nie doszło (3,3 mmol/l). Nel i wsp. (2) oraz Jacobson i wsp. (3) zbadali stężenie mleczanów we krwi psów z babeszjozą. Pierwsza praca dowiodła, iż prawdopodobieństwo śmierci było wyższe u tych pacjentów, u których stężenie mleczanów we krwi pobranej w momencie przywiezienia do kliniki przekraczało 5,0 mmol/l i wzrastało w ciągu kolejnych 8 i 16 godzin, bądź też obniżało się o mniej niż 50% wartości wyjściowej (2). W drugiej z wymienionych prac autorzy zaobserwowali korelację pomiędzy stężeniem mleczanów we krwi a stopniem zaawansowania procesu chorobowego, co wiązało się pośrednio ze zmianami w wynikach badań laboratoryjnych, w tym: wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenia bilirubiny, mocznika, kreatyniny, a także wodorowęglanów, ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla i nasilenia inwazji pierwotniaczej (3).

Bardzo ciekawą pracą dotyczącą wykorzystania pomiaru stężenia mleczanów jako wartości prognostycznej u psów z IMHA opublikowała niedawno Holahan i wsp. (4). Autorka zwróciła uwagę, że większość aktualnie obowiązujących czynników prognostycznych związanych ze śmiertelnością w przebiegu idiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej tła immunologicznego (stopień zaawansowania niedokrwistości, autoaglutynacja, małopłytkowość, leukocytoza, brak pobudzenia erytropoezy, podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej, podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej, obniżenie stężenia albumin) wymaga wykonania czasochłonnych badań laboratoryjnych i jako alternatywę wskazała wykonywanie pomiarów stężenia mleczanów

we krwi. Spośród 173 przebadanych psów z IMHA, 145 (84%) wykazywało podwyższone stężenie mleczanów w momencie przyjęcia do kliniki. Średnie stężenie mleczanów u psów, które przeżyły (2,9 mmol/l) było znacząco niższe od osobników, które zmarły lub zostały poddane eutanazji (4,8 mmol/l). Ponadto wszystkie psy, u których hiperlaktacystemia obserwowana w momencie przyjęcia do kliniki, ustąpiła w czasie krótszym niż 6 godzin, przeżyły, podczas gdy przeżywalność w grupie osobników z hiperlaktacystemą utrzymującą się ponad 6 godzin od chwili przyjęcia wynosiła 71%.

### Pomiar stężenia mleczanów w płynach z jam ciała

Określenie stężenia mleczanów i glukozy, aktywności dehydrogenazy mleczanowej oraz pH krwi oraz płynu z jam ciała może stanowić bardzo cenną informację we wstępnej ocenie pacjenta w stanie bezpośredniego zagrożenia życia. Bonczynski i wsp. (7) wykazali, iż różnica pomiędzy stężeniem glukozy we krwi a jej stężeniem w płynie pobranym z jamy otrzewnej przekraczająca 20 mg/dl jest metodą w 100% czułą i w 100% swoistą w rozpoznawaniu septycznego wysięku u psów. W odniesieniu do kotów jej swoistość wynosi 100%, zaś czułość 86%. Różnica pomiędzy stężeniem mleczanów w płynie z jamy otrzewnej a ich stężeniem we krwi powyżej 2,0 mmol/l również koreluje z występowaniem zakaźnego zapalenia otrzewnej (7). Niskie stężenie glukozy w płynie wysiękowym jamy brzusznej u pacjentów z zakaźnym bakteryjnym może wynikać z jej wzmożonego zużycia przez drobnoustroje i komórki zawarte w wysięku, które jednocześnie stają się producentami kwasu mlekowego (50). Z kolei Levin i wsp. (8) wykazali, iż stężenie mleczanów w płynie z jamy brzusznej, przekraczające 2,5 mmol/l, posiada wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu zakaźnego zapalenia otrzewnej u psów i kotów. Wykazali oni, iż różnica pomiędzy stężeniem mleczanów w płynie z jamy otrzewnej a ich stężeniem we krwi krążącej, wyższa niż 2 mmol/l, jest metodą w 63% czułą i w 100% swoistą w rozpoznawaniu zakaźnego zapalenia jamy otrzewnej u psów. Natomiast u kotów wartością graniczną powyższej różnicy stężenia mleczanów jest 0,5 mmol/l. Zarówno czułość, jak i swoistość tej metody w diagnozowaniu zakaźnego zapalenia otrzewnej u kotów wynosi 78%.

Z kolei Nestor i wsp. (9) zaobserwowali podwyższone stężenie mleczanów (średnia  $3,81 \pm 1,6$  mmol/l) w punktacie o charakterze wysięku nowotworowego z jamy brzusznej psów, w porównaniu do wysięków o charakterze nienowotworowym.

Prawdopodobnym wytłumaczeniem tego zjawiska jest glikoliza beztlenowa zachodząca w komórkach nowotworowych.

Niskie stężenie mleczanów w mazi stawowej może mieć natomiast znaczenie w szybkim wykluczeniu zapalenia stawów na tle zakaźnym u ludzi (swoistość metody wynosi 98%). Kwestionuje się jednak przydatność tego parametru w różnicowaniu procesu zakaźnego od innych przyczyn zapalenia, bowiem zarówno zakaźne, jak i niezakaźne zapalenie stawów może przebiegać z podwyższonym stężeniem mleczanów w mazi stawowej (16, 51).

Ciekawą pracą dotyczącą stężenia mleczanów u pacjentów z niewydolnością serca jest badanie De Laforcade i wsp. (10), w którym przebadano 41 psów z nadmierną ilością płynu w worku osierdziowym. Autorka porównała stężenie mleczanów w punktacie z worka osierdziowego z ich stężeniem we krwi. U wszystkich badanych zwierząt stężenie mleczanów w punktacie z jamy osierdzia było podwyższone, osiągając najwyższe wartości u tych psów, u których przyczyną gromadzenia się płynu był proces nowotworowy. U 61% pacjentów występowała hiperlaktacystemia. Jednak, aby jednoznacznie potwierdzić korelację pomiędzy występowaniem procesu nowotworowego a podwyższonym stężeniem mleczanów w płynie z worka osierdziowego niezbędne są dalsze badania tego zagadnienia.

Zależność pomiędzy stężeniem mleczanów w płynie z jamy opłucnej a występowaniem procesu zapalnego jest podobna jak w płynie z jamy otrzewnej, gdzie niskie stężenie mleczanów z dużym prawdopodobieństwem wyklucza zakaźną przyczynę zapalenia. Wysokie stężenia mleczanów w płynie z jamy opłucnej u ludzi odnotowano m.in. w przebiegu posocznicy, gruźlicy i procesów nowotworowych (52, 53, 54). Obecnie w ocenie płynu z jamy opłucnej u ludzi częściej niż stężenie mleczanów oznacza się aktywność dehydrogenazy mleczanowej, pH i stężenie glukozy (55).

Wiele prac wykazało podwyższone stężenie mleczanów w płynie mózgowo-rdzeniowym (cerebrospinal fluid – CSF) w przebiegu wirusowego i bakteryjnego zapalenia opon mózgowych u ludzi (56, 57, 58). Stężenie mleczanów w CSF u ludzi wykorzystywane jest także jako czynnik prognostyczny w *status epilepticus* (59, 60). Ponadto kwasica mleczanowa płynu mózgowo-rdzeniowego wskazuje na zakwaszenie mózgu, co może stanowić cenną informację w opiece nad pacjentami po urazach głowy (55, 57, 58). Natomiast obecność w CSF ludzi wspomnianego poprzednio D-mleczanu, stanowiącego produkt metabolizmu komórek bakteryjnych, jest czułą (92%) i wysoce swoistą (99%)

metodą w rozpoznawaniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych (61).

## Podsumowanie

Pierwsze badania stężenia mleczanów we krwi i ich wartości prognostycznej dotyczyły koni. W 1976 r. Moore i wsp. (62), badając 36 koni z kolką dowiódł, że podwyższenie stężenia tego produktu metabolizmu we krwi stanowi o ostrożnym rokowaniu. Tym samym wykazał on potencjał tego oznaczenia w prognozowaniu przeżywalności pacjentów, u których dochodzi do znacznej hipoperfuzji. W kolejnych latach powstało wiele prac potwierdzających tę tezę (63, 64). Z ciekawszych warto przytoczyć pracę Wotmana i wsp. (65), którzy wykazali, iż stężenie mleczanów we krwi źrebiąt w momencie przywiezienia na oddział intensywnej terapii i spadek wartości kolejnych pomiarów posiadają wartość prognostyczną zarówno w odniesieniu do przeżycia, jak i czasu hospitalizacji pacjentów.

Zagadnienie to cieszy się aktualnie bardzo dużym zainteresowaniem w weterynaryjnych naukach klinicznych małych zwierząt. Podobnie jak dostępność szybkiej i prostej metody oznaczania stężenia glukozy we krwi przyczyniła się do spularyzowania przenośnych glukometrów w praktyce klinicznej, tak przenośne analizatory do pomiaru mleczanów mają szansę znaleźć swoje miejsce w wyposażeniu kliniki weterynaryjnej. Dotyczy to szczególnie tych jednostek, które za cel stawiają sobie zapewnienie dobrej opieki pacjentom w stanach bezpośredniego zagrożenia życia. Zważywszy na coraz większą liczbę prac klinicznych, które potwierdzają przydatność seryjnego (przeprowadzanego co kilka godzin) pomiaru stężenia mleczanów we krwi u pacjentów w stanie krytycznym, oznaczenie to może w najbliższej przyszłości stać się standardowym badaniem przeprowadzanym u psów na oddziałach intensywnej terapii.

## Piśmiennictwo

- De Papp E., Drobotz K., Hughes D.: Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, **215**, 49-52.
- Nel M., Lobetti RG., Keller N.: Prognostic values of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, **18**, 471-473.
- Jacobson L., Lobetti R.: Glucose, lactate and pyruvate concentrations in dogs with babesiosis. *Am. J. Vet. Res.* 2005, **66**, 244-250.
- Holahan M., Brown M., Drobotz K.: The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003-2006). *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2010, **20**, 413-420.
- Stevenson C., Kidney B., Duke T., Snead E., Mainar-Jaime R., Jackson M.: Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 2007, **36**, 234-239.
- Lagutchik M., Ogilvie G., Hackett T., Wingfield W.: Increased lactate concentrations in ill and injured dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 1998, **8**, 117-127.
- Bonczynski J., Ludwig L., Barton L.: Comparison of peritoneal fluid and peripheral blood pH, bicarbonate, glucose and lactate concentrations as a diagnostic tool for septic peritonitis in dogs and cats. *Vet. Surg.* 2003, **20**, 161-166.
- Levin G., Bonczynski J., Ludwig L.: Lactate as a diagnostic test for septic peritoneal effusions in dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2004, **40**, 364-371.
- Nestor D., McCullough S., Schaeffer D.: Biochemical analysis of neoplastic versus nonneoplastic abdominal effusions in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2004, **40**, 372-375.
- De Laforcade A.M., Freeman L.M., Rozanski E.A.: Biochemical analysis of pericardial fluid and whole blood in dogs with pericardial effusion. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 833-836.
- McMichael M., Rozanski E., Rush J.: Low blood glucose levels as a marker of arterial thromboembolism in dogs and cats. *Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium* 1998, San Antonio, TX, 8(3), 836-839.
- Pritte J.: Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2006, **16**, 329-339.
- Mathews K.: Lactate. W: *Veterinary Emergency and Critical Care Manual*. 2<sup>nd</sup> ed., 2006, Lifelearn, s. 400-402.
- Packer R.A., Cohn L.A., Wohlstadter D.R., Shelton G.D., Naylor J.M., Zello G.A., Ewaschuk J.B., Willims D.A., Ruaux C.G., O'Brien D.: D-Lactic acidosis secondary to exocrine pancreatic insufficiency in a cat. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 106-110.
- Hughes D., Rozanski E.R., Shofor F.S.: Effect of sampling site, repeated sampling, pH and PCO<sub>2</sub> on plasma lactate concentration in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1999, **60**, 521-524.
- Pang D., Boyens S.: Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2007, **43**, 270-279.
- De Moraes H., Bach J., DiBartola S.: Metabolic acid-base disorders in the critical care unit. *Vet. Clin. Small Anim.* 2008, **38**, 559-574.
- Coronado B.E., Opal S.M., Yoburn D.C.: Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1995, **122**, 839-842.
- Puwanant M.: Recurrent D-lactic acidosis in a child with short bowel syndrome. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2005, **14**, 195-198.
- Uchida H.: D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J. Pediatr. Surg.* 2004, **39**, 634-636.
- Ewaschuk J., Naylor J., Zello G.: D-lactate in human and ruminant metabolism. *J. Nutr.* 2005, **135**, 1619-1625.
- Gentile A.: D-lactic acidosis in calves as a consequence of experimentally induced ruminal acidosis. *J. Vet. Med.* 2004, **51**, 64-70.
- Uribarri J., Oh M.S., Carroll H.J.: D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1998, **77**, 73-82.
- Lorenz L., Gentile A., Klee W.: Investigations of D-lactate metabolism and the clinical signs of D-lactataemia in calves. *Vet. Rec.* 2005, **156**, 412-415.
- Zello G.A., Abeyskera A.W.A.S.: Evidence for D-lactic acid as a neurotoxic agent in acidotic diseases. *S. African J. Clin. Nutr.* 2005, **49** (Suppl 1), 291.
- Christopher M., O'Neill S.: Effect of specimen collection and storage on blood glucose and lactate concentrations in healthy, hyperthyroid and diabetic cats. *Vet Clin Pathol* 2000, **29**, 22-28.
- Rand J., Kinnaird E., Baglioni A.: Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 123-132.
- Jorens P.: Unusual D-lactic acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. *Clin. Toxicol.* 2005, **2**, 163-169.
- Wilson K., Reardon Ch., Theodore A., Farber H.: Propylene glycol toxicity: A severe iatrogenic illness in ICU patients receiving iv benzodiazepines. *Chest J.* 2005, **3**, 1647-1681.
- Van den Wollenberg L., Pellicaan CH., Muller K.: Intoxication with propylene glycol in two horses. *Tijdschr. Diergeneesk.* 2000, **125**, 519-523.
- Christopher M.: Propylene glycol ingestion causes D-lactic acidosis. *Lab Invest* 1990, **62**, 114-118.
- Burkitt J., Haskins S., Aldrich J.: Effects of oral administration of a commercial activated charcoal suspension on serum osmolality and lactate concentration in the dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, **19**, 683-686.
- Madias N.E.: Lactic acidosis. *Kidney Int.* 1986, **29**, 752-774.
- Allen S.E., Holm J.L.: Lactate: physiology and clinical utility. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2008, **18**, 123-132.
- Bellomo R.: Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit. Care* 2002, **6**, 322-326.
- Fall P., Szerlip H.: Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J. Intensive Care Med.* 2005, **20**, 255-271.
- Woll P., Record C.: Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.* 1979, **9**, 397-404.
- Lloyd M., Iles R., Simpson B.: The effect of simulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1973, **45**, 543-549.
- Record C., Iles R., Cohen R.: Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure. *Gut* 1975, **16**, 144-149.
- Iles R., Cohen R., Baron P.: The effect of combined ischemia and acidosis on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Clin. Sci.* 1981, **60**, 537-542.
- Yudkin J., Cohen R.: The contribution of the kidney to the removal of a lactic acid under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975, **48**, 121-131.
- Vail D., Ogilvie G., Fettman M.: Exacerbation of hyperlactemia by infusion of lactated ringer's solution in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 1990, **4**, 228-232.
- Ogilvie G., Walters L., Salman M.: Alterations in carbohydrate metabolism in dogs with nonhematopoietic malignancies. *Am. J. Vet. Res.* 58, 277-281.
- Wilkins P.: What does lactate tell you about your patient? *Proceedings 12th IVECCS* 2006, 217-219.
- Walton R.: Wstrząs. W: *Intensywna terapia psów i kotów*. Wydawnictwo SGGW, Warszawa 2000, s. 55-62.
- Acierio M., Johnson M., Eddleman L., Mitchell M.: Measuring statistical agreement between four point of care (POC) lactate meters and a laboratory blood analyzer in cats. *J. Fel. Med. Surg.* 2008, **10**, 110-114.
- Tas O., De Rooster, Baert E., Doom M., Duchateau L.: The accuracy of the Lactate Pro hand-held analyser to determine blood lactate in healthy dogs. *J. Small Anim. Pract.* 2008, **49**, 504-508.
- McMichael M., Lees G., Hennessey J.: Serial plasma lactate concentration in 68 puppies aged 4 to 80 days. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2005, **15**, 17-21.
- Boyens S., Bozzetti L., Rose L., Dunn M., Pang D.: Effects of prednisone on blood lactate concentrations in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2009, **23**, 1123-1125.
- Scott M., Stockham S.: Cavitory effusions in the dog and cat: a case studies. *Proceedings 26th ACVIM* 2008: 594-595.
- Curtis G., Newman R., Slack M.: Synovial fluid lactate and diagnosis of septic arthritis. *J. Infect.* 1983, **6**, 239-246.
- Chavalittamrong B., Angsusingha K., Tuchinda M.: Diagnostic significance of pH, lactic acid dehydrogenase, lactate and glucose in pleural fluid. *Respiration* 1979, **38**, 112-120.
- Gastrin B., Lovestad A.: Diagnostic significance of pleural fluid lactate concentration in pleural and pulmonary diseases. *Scand. J. Infect. Dis.* 1988, **20**, 85-90.
- Peterson T., Ojala K., Weber T.: Diagnostic significance of pleural fluid lactate concentrations. *Infection* 1985, **13**, 257-259.
- Barakat L.: Fatal inhalational anthrax in a 94-year old Connecticut woman. *J. Am. Med. Assoc.* 2002, **287**, 863-868.
- De Salles A., Kontos H., Becker D.: Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J. Neurosurg.* 1986, **65**, 615-624.
- Enevoldsen E., Jensen F.T.: Cerebrospinal fluid lactate and pH in patients with acute severe head injury. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1977, **80**, 213-225.
- Sood S., Gulati S., Kumar M.: Cerebral metabolism following brain injury. Lactic acid changes. *Acta Neurochir.* 1980, **53**, 47-51.
- Calabrese V., Gruemer H., James K.: Cerebrospinal fluid lactate levels and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia* 1991, **32**, 816-821.
- Nelson N., Eeg-Olofsson O., Larsson L.: The diagnostic and predictive value of cerebrospinal fluid lactate in children with meningitis. Its relation to current diagnostic methods. *Acta Paediatr. Scand.* 1986, **75**, 52-57.
- Smith S., Eng R., Campos J.: D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections. *J. Clin. Microbiol.* 1989, **27**, 385-388.
- Moore J., Owe R., Lumsden J.: Clinical evaluation of blood lactate levels in equine colic. *Equine Vet. J.* 1976, **8**, 49-54.
- Corley K., Donaldson L., Furr M.: Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet. J.* 2005, **37**, 53-59.
- Furr M., Lessard P., White N.: Development of a colic severity score in predicting the outcome of equine colic. *Vet. Surg.* 1995, **24**, 97-101.
- Wotman K., Wilkins P., Palmer J., Boston R.: Association of blood lactate concentration and outcome in foals. *J. Vet. Intern. Med.* 2009, **23**, 598-605.

Dr wet. Magdalena Kalwas, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa